

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JOSEPH SOULLIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Meymac (Corrèze), le 10 Janvier 1898

CONTRIBUTION

à l'Étude de l'Hémoglobinurie

Paroxystique “à Frigore”

Président : M. P. TEISSIER, Professeur

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, RUE DE VALOIS, 7

1924

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène.....	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgi- cale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LE LORIER.	Obstétrique.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngo- logie
BASSET	Pathologie chirurgi- cale.	LEMIERRE	Pathologie médicale
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
BINET.....	Physiologie.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LIAN.....	Pathologie médicale.
BRANCA.....	Histologie.	MATHIEU	Pathologie chirurgi- cale.
BRULÉ	Pathologie médicale.	METZGER.....	Obstétrique.
BUSQUET	Pharmacologie et ma- tière médicale.	MOCQUOT	Pathologie chirurgi- cale.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale.	MONDOR	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY	Histologie.	MOURE	Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY	Pathologie médicale.	MULON.....	Histologie
CLERC	Pathologie médicale.	PHILIBERT	Bactériologie.
DEBRÉ.....	Hygiène.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
I. de JONG	Anatomie patholo- gique.	RICHET Fils.....	Physiologie.
DUVOIR	Médecine légale.	ROUVIÈRE	Anatomie.
ÉCALLE.....	Obstétrique.	STROHL	Physique médicale..
FIESSINGER	Pathologie médicale.	TANON	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.	TIFFENEAU	Pharmacologie et ma- tière médicale.
GARNIER	Pathologie expéri- mentale.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VERNE.....	Histologie.
HEITZ-BOYER ...	Urologie.	VILLARET	Pathologie médicale
HOVELACQUE ...	Anatomie.	WELTER	Ophthalmologie.
JOYEUX	Parasitologie.		
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER	Histologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.	ROUSSY	Anatomie patholo- gique.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale	OMBRÉDANNE ..	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	RATHERY.....	Clinique médicale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LÉRI	Clinique médicale.	TERRIEN.....	Cliniq. ophtalmologique.
LEPER	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
N.....		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE, A MON PERE

MEIS ET AMICIS

*A mon Président de Thèse
Monsieur le Professeur Teissier
professeur de clinique des maladies infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur
Qui nous a fait l'honneur de présider
notre thèse, hommage de reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

D^r CH. SOULIGOUX chirurgien de l'hôpital Beaujon
1919-1920.

D^r LORTAT-JACOB médecin de l'hôpital Saint-Louis,
1920-1921.

D^r MERKLEN professeur de clinique médicale la à Fa-
culté de Strasbourg 1920-1921.

D^r MARION, professeur agrégé, chirurgien de l'hôpital
Lariboisière 1921-1922.

D^r FLORAND, médecin des hôpitaux 1922-1923.

D^r CATHALA, accoucheur de l'hôpital Saint-Louis 1923.

D^r LENORMANT, professeur agrégé chirurgien de l'hôpi-
tal Saint-Louis 1923-1924.

D^r COURTOIS-SUFFIT médecin de la maison municipale
de Santé 1924.

D^r SÉZARY, médecin de l'hôpital de la Charité 1921-1924.

Au docteur Monier-Vinard, médecin de l'Hôtel-Dieu.

Le sujet de ce travail, consiste, comme l'indique le titre, dans l'étude de deux observations inédites d'hémoglobinurie paroxystique. Mais, avant d'en indiquer le plan, nous tenons à adresser ici l'expression de notre gratitude à à notre Maître, le docteur Florand, qui a bien voulu continuer à s'intéresser à son ancien élève.

C'est à la consultation de l'Hôtel-Dieu que nous avons trouvé le sujet de cette thèse et nous nous permettons de remercier le docteur Monier-Vinard : c'est lui en effet, qui nous a suggéré l'idée de ce travail et qui nous en a fourni les éléments ; c'est grâce à son obligeance que nous avons pu étudier ces malades, et ce sont ses conseils qui nous ont permis de mener à bien cette étude. Nous avons, enfin, toujours trouvé, auprès de lui et de son interne M. Schmitte, le plus bienveillant accueil : nous lui en exprimons ici notre bien sincère reconnaissance.

INTRODUCTION

La rareté des cas d'hémoglobinurie paroxystique, la difficulté que l'on a, souvent, à suivre longtemps les malades d'hôpital nous ont engagé à exposer ici ces deux observations inédites. Nous avons, en effet, la bonne fortune de pouvoir présenter l'histoire de deux hémoglobinuriques, suivis pendant trois années, au cours desquelles de nombreux examens chimiques et de multiples examens de laboratoire purent être pratiqués. Cela seul suffirait à donner de l'intérêt à ces observations.

C'est donc par la publication de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique, et par l'exposé des réflexions qui s'en dégagent, que sera constitué le fond de notre sujet. Mais, auparavant, nous rappellerons, dans un bref historique, l'ensemble des travaux qui ont conduit aux conceptions que l'on a actuellement de l'hémoglobinurie paroxystique. Nous passerons en revue les diverses théories pathogéniques qui se sont succédées jusqu'aux travaux de Widal et à sa conception bien sédui-

sante, du choc autocolloïdoclasique. Nous verrons, ensuite, les idées que l'on se fait de l'étiologie de l'hémoglobininurie paroxystique. Nous dirons, enfin, un mot des différents traitements essayés chez ces malades.

Nous suivrons, ensuite, pas à pas, les effets du traitement qui a été appliqué à nos deux malades ; nous remarquerons leur amélioration, clinique, puis leur guérison sous l'effet d'une thérapeutique anti-syphilitique. Nous établirons un parallèle (c'est presque une opposition) entre les modifications, sous l'influence du traitement, des signes cliniques, d'une part, des réactions de laboratoire d'autre part : nous verrons, en effet, que si les crises d'hémoglobininurie se sont vite atténuées, puis ont disparu, il n'en a pas été de même des réactions de Bordet-Wassermann et de Donath-Landsteiner qui n'ont été, en général, que bien faiblement modifiées. Enfin, nous insisterons sur les points qui nous semblent obscurs touchant l'étiologie de l'hémoglobininurie paroxystique et son traitement.

En un mot, nous chercherons, en nous rapportant à ces deux cas particuliers, à vérifier la valeur des théories actuelles, étiologiques, et thérapeutiques, relatives à l'hémoglobininurie paroxystique.

Historique et Pathogénie

C'est en 1864 que l'hémoglobinurie paroxystique fut étudiée et décrite, pour la première fois, par Harley sous le nom d' « Intermittent hematuria ».

Par la suite, les auteurs anglais et allemands en publièrent de nombreuses observations. Murri, en Italie, Lépine et Robin, en France, firent également des études sur cette affection.

Enfin, l'observation publiée en 1881 par Mesnet est si complète qu'à l'heure actuelle, elle constitue la description classique de la crise d'hémoglobinurie.

Les différentes observations publiées par ces auteurs avaient permis de faire du syndrome hémoglobinurie paroxystique une entité clinique bien définie. Mais un point restait particulièrement obscur, c'était la pathogénie. C'est alors que furent successivement proposées les différentes théories pathogéniques que nous allons passer en revue : trop nom-

breuses pour être exposées ici, nous nous bornerons à signaler les principales.

La théorie *urinaire* fut la première proposée : elle expliquait l'hémoglobinurie par une hémolyse dans les voies d'excrétion urinaire.

Camus et Pagniez émirent, ensuite, l'hypothèse de l'origine *musculaire* de l'affection : ils montrèrent, en effet, expérimentalement, que l'injection intra-veineuse d'une quantité même minime de suc musculaire déterminait une hémoglobinurie relativement abondante. Lucet observe, dans l'hémoglobinurie paroxystique « a frigore » du cheval, des lésions de myosites toxiques ou infectieuses ; il considère qu'elle « est essentiellement une maladie des muscles (1) » ; elle est « musculaire, toxique et a frigore » (2) ; et il se demande s'il ne s'agit pas, chez l'homme, de la même maladie que chez le cheval.

Murri se fit le défenseur de la théorie *nerveuse et vaso-motrice* qui entre, d'ailleurs, mais pour un rôle accessoire, dans la production de la crise d'hémoglobinurie.

La théorie *renale* jouit d'une plus grande grande faveur : étudiée par Hayem, Robin et

(1) Presse Médicale n° 45 du 4 juin 1910, page 418.

(2) Académie de médecine : séance du 15 février 1910.

Lépine, elle fut ensuite reprise par Achard et Feuillié. Il y aurait hémolyse au niveau du glomérule, par congestion rénale, d'une part, par diminution de la résistance des globules, d'autre part. Gilbert, Chabrol et Bénard, prétendirent que la destruction globulaire était, en grande partie, l'œuvre de la rate et que le rein en achevait la destruction.

Mais, en poussant plus loin les recherches sur cette question, on arriva à montrer que toute crise d'hémoglobinurie était précédée d'une hémoglobinhémie ; c'est alors que se fit jour la théorie *sanguine* : on expliqua d'abord la décharge hémoglobinurique par une moindre résistance des hématies. Puis on en vint à en faire une maladie du plasma ; mais tandis que Donath et Landsteiner admettaient la présence, dans le sang, d'une hémolyse spéciale agissant sur les globules, sous l'influence du froid, Widal et Rostaine pensèrent qu'il y avait rupture d'équilibre dans les éléments du plasma sanguin.

Avant de nous arrêter à l'hypothèse émise par Widal, nous tenons à nous excuser de présenter aussi brièvement et incomplètement les différentes théories pathogéniques envisagées. Nous avons mentionné, à propos de

chaque hypothèse, quelques noms d'auteurs ; nous en avons passé beaucoup sous silence et parmi ceux-ci le nom de Chauffard qui, en France, apporta une contribution importante à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. Mais une discussion de ces travaux nous écarterait de notre sujet, puisque nous étudierons plus spécialement l'étiologie et le traitement de cette affection.

Cependant nous ne pouvons passer sous silence les théories de Widai et de ses élèves, généralement admises actuellement : ces auteurs estiment que la crise d'hémoglobinurie paroxystique est la résultante d'un déséquilibre humoral et la considèrent comme un véritable accident d'auto-colloïdoclasie :

L'hémoglobinurie est une maladie du plasma, elle est liée à la dislocation, par le froid, du complexe hémolytique que renferme tout plasma sanguin : complément, sensibilisatrice et anti-sensibilisatrice ou anti-hémolysine. Chez les hémoglobinuriques ce complexe est instable puisque dissociable sous l'influence du froid : sensibilisatrice et complément sont ainsi libérés de leur substance antagoniste et se fixent sur les hématies ; il se produit, ainsi, une hémolyse

intravasculaire qui précède la crise d'hémoglobinurie.

Les travaux de Vidal et ceux de Pagniez montrèrent la ressemblance qui existait entre les accidents d'hémoglobinurie paroxystique et les symptômes de l'anaphylaxie : le choc était produit par l'intermédiaire d'un agent physique, le froid. On tend aujourd'hui à considérer l'hémoglobinurie paroxystique comme le type des phénomènes de choc sans introduction dans l'organisme de substance étrangère. Sous la simple influence du froid, le déséquilibre humoral donne lieu à la dislocation du complexe sensibilisatrice et anti-sensibilisatrice, qui joue le rôle d'une substance étrangère et provoque l'apparition de l'hémoclasie et des phénomènes de choc.

C'est donc bien là un véritable accident d'auto-colloïdoclasie. Peut-être cette théorie plasmatique est-elle un peu exclusive ; il est bien possible qu'à ces troubles humoraux s'ajoute une participation rénale ou vasomotrice, par exemple. Quoi qu'il en soit, c'est cette hypothèse qui rend, le mieux, compte des phénomènes successifs aboutissant au passage de l'hémoglobine dans les urines.

Etiologie

Alors que prenaient jour les diverses théories pathogéniques que nous venons d'exposer, les auteurs s'attachaient également à résoudre le problème de l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique. Nous allons voir que la cause de cette affection n'est pas encore complètement élucidée.

Sans doute, le *froid* joue un rôle indéniable et prépondérant dans la production de la crise : c'est le facteur constant, et, pour ainsi dire indispensable, que l'on retrouve toujours à l'origine de tous les accès. C'est le froid qui permet de reproduire, *in vitro*, pour la réaction de Donath et Landsteiner, ce qui se passe dans le système vasculaire de l'hémoglobinurique. Mais il n'agit que comme cause déterminante pour produire la dislocation du complexe hémolytique, et, là-dessus, tout le monde est d'accord.

Mais pourquoi certains individus présentent-ils cette sensibilité particulière au froid? En un mot, quelle est la cause de l'instabilité humorale des hémoglobinuriques?

On tend, actuellement, à donner une part prépondérante et même exclusive à la *syphilis* dans l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique. Nous allons voir que les différentes observations qui ont été publiées constituent un témoignage probant en faveur de l'étiologie syphilitique de ce syndrome.

Depuis longtemps déjà, les auteurs avaient songé au rôle capital que jouait la syphilis dans l'étiologie de cette affection.

En 1880-1886, Murri, tout en reconnaissant au froid un rôle de cause occasionnelle, admettait la syphilis comme cause efficiente. Depuis cette date, cette opinion n'a fait que se fortifier par la publication d'observations relativement nombreuses dans lesquelles on retrouve des traces de syphilis acquise avouée ou non. La syphilis héréditaire, également, semble devoir être mise en cause, comme en fait foi l'observation d'un cas d'hémoglobinurie paroxystique chez un enfant de sept ans, hérédo-syphilitique (Péhu, Chalier, Coutanin de Lyon).

Enfin, à côté des signes de syphilis que l'on retrouve par l'interrogatoire et l'examen somatique de ces malades, le laboratoire vient confirmer les résultats obtenus par l'investigation clinique. Si l'on s'en rapporte, en effet, aux nombreuses réactions de Bordet-Wassermann pratiquées chez ces hémoglobinuriques, on est surpris du nombre considérable de réactions positives. Micheli, dans *Clin. med. Ital.* 1915, et au XX^e congress. medico. int. 1910, va jusqu'à prétendre que 100 pour 100 des Bordet-Wassermann effectués chez les hémoglobinuriques, sont positifs. Il en arrive ainsi à prétendre que la syphilis est la cause exclusive de l'hémoglobinurie paroxystique et que l'on doit abandonner l'hypothèse d'une autre étiologie, que ce soit la leucémie (Geza Galli) ou la tuberculose héréditaire (Francioni).

Bref, tous les hémoglobinuriques seraient des syphilitiques. Pourquoi, dans ce cas, la proportion des hémoglobinuriques est-elle si faible par rapport au nombre considérable des syphilitiques? Pourquoi tous ceux-ci ne sont-ils pas hémoglobinuriques? Nous verrons, après avoir exposé nos deux observations, comment on peut répondre à ces objections.

Et cependant, malgré la presque unanimité des auteurs, sur l'origine syphilitique de l'hémoglobinurie paroxystique, on trouve certaines observations de malades chez lesquels la recherche de la syphilis a été négative. Ardin-Delteil, Derrieu et Azoulay publient le cas d'un malade, alcoolique, mais niant toute syphilis. M. L. Giroux présente, le 9 novembre 1917, à la Société Médicale des hôpitaux, trois observations parmi lesquelles un alcoolique, un paludéen, et le troisième, sans antécédents particuliers, mais sans trace de syphilis. Enfin, Roch et Liengme, le 22 décembre 1922, présentent, également à la Société Médicale, un hémoglobinurique sans aucun signe de syphilis héréditaire ou acquise et, ayant, contrairement à l'opinion de Micheli, un Bordet-Wassermann constamment négatif.

Le problème de l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique n'est donc pas encore complètement résolu. Il n'en reste pas moins que la syphilis est extrêmement fréquente chez ces malades. Nous y reviendrons d'ailleurs, et nous verrons tout le crédit que l'on peut accorder à la réaction de Bordet-Wassermann, dans la recherche de la syphilis de ces malades.

Enfin, il convient de faire un rapprochement entre l'hémoglobinurie paroxystique et la fièvre bilieuse hémoglobinurique, en raison des similitudes que présentent ces deux affections : dans l'une, les agents étiologiques sont la syphilis, d'une part, le froid, d'autre part, dans l'autre, il s'agit de paludéens, chez lesquels, ce n'est pas le froid qui entre en jeu dans l'apparition de l'accès, mais, bien souvent, l'absorption de sels de quinine, sels acides en particulier. Et nous verrons quel rôle important semble avoir le *paludisme*, chez les deux malades que nous avons étudiés.

Traitement

Si, en définitive, la pathogénie et l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique, quoique discutées, semblent à peu près nettement établies, il n'en est pas de même du traitement. Beaucoup ont été essayés ; aucun ne s'est montré spécifique, ou, tout au moins, d'une efficacité constante, et c'est là encore une preuve de l'insuffisance de nos connaissances étiologiques et pathogéniques.

Après l'exposé des théories pathogéniques actuelles, il semble que le seul traitement logique et efficace doit avoir pour but de consolider le complexe hémolytique, instable chez ces malades. Pour y parvenir, diverses méthodes ont été employées, avec, d'ailleurs, des résultats incertains.

La ressemblance qu'il y a entre la crise d'hémoglobinurie paroxystique et les phénomènes de l'anaphylaxie conduisit tout naturellement à l'emploi d'un traitement anti-

anaphylactique, par l'introduction, dans l'organisme de ces malades, d'une albumine étrangère.

C'est ainsi que Widal et Rostaine avaient, autrefois, obtenu des succès passagers en faisant, à ces sujets, des injections de sérums anti-sensibilisateurs ; ceux-ci étaient obtenus, en injectant à des animaux, du sérum humain normal qui déterminait la production d'une anti-hémolysine dans le sérum de ces animaux.

Nolf, dans le même but, se servit de propeptone. Enfin, Glassner et Pick employèrent des sérums de cheval ou des sérums humains.

Plus tard, en présence de l'inconstance ou de l'absence d'amélioration, par ce procédé, Widal, Abrami et Brissaud modifièrent leur traitement : ils firent, à leurs malades, de l'auto-sérothérapie ; mais, par cette méthode, ils revenaient, en somme, au traitement précédent, car les modifications que subit le sang pour fournir du sérum sont telles que l'on aboutit, tout compte fait, à injecter au malade une albumine hétérogène.

Enfin, il convient de signaler le traitement par injections intraveineuses de solutions de chlorure de calcium (Neilson et Terry), de

chlorure de sodium (Mohr) ou d'un mélange de chlorure de sodium et de phosphate de soude. A noter, également, les injections intramusculaires de cholestérine (Pringsheim et Lindham).

Dans l'ensemble, d'ailleurs, les résultats de ces traitements furent très variables et très inconstants.

Il y eût des cas de guérison, ou, tout au moins, d'amélioration comme en fait foi la communication de Nolf relatant la suppression des accès d'hémoglobinurie par injections de peptone : « réussite probablement transitoire » (1) ajoute-t-il.

Mais il y eût, par contre, des insuccès qui ont été signalés dans divers articles ou communications. C'est ainsi que Mario Montagnani dans un article, signale l'échec du traitement auto-sérothérapique. Ardin-Delteil, Derrieu et Azoulay font, à la Société Médicale, une communication sur l'insuccès du traitement anti-colloïdoclasique de Widal.

Ces divers traitements n'ayant pas donné les résultats que l'on était en droit d'en attendre, certains auteurs se demandèrent si

(1) Nolf. Société médicale des hôpitaux ; séance du 22 novembre 1909.

une thérapeutique différente n'aurait pas un succès plus probant. Les nombreuses réactions de Bordet-Wassermann pratiquées chez les hémoglobinuriques, la recherche plus attentive des antécédents avaient, en effet, conduit à la notion de la fréquence de la syphilis chez ces malades. On essaya, alors le traitement anti-syphilitique : *au traitement pathogénique succéda le traitement étiologique*. Et, déjà, les résultats obtenus dans un grand nombre de cas font bien augurer de cette thérapeutique.

D'ailleurs, la lecture des 2 observations qu'on va suivre apporte des renseignements intéressants sur l'étiologie et le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique.

Deux observations inédites d'Hémoglobininurie Paroxystique

Observation I

Hôtel-Dieu-Service de Monsieur MONIER-VINARD
(consultation de médecine)

FIR... Luc..., 41 ans, argenteur.

Vient consulter le 8 février 1922 pour anémie et hématurie ; on le fait admettre à l'hôpital, salle St-Augustin, lit n° 9.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le 3 janvier 1922, FIR..., bien portant jusque-là, ressent brusquement des frissons et une sensation de fièvre, vers dix heures du matin, au moment où il arrive à l'atelier. Tout se borne là, pas de céphalée ; toutefois le malade n'a pas pu manger.

Mais, après deux jours d'accalmie, le 5 janvier, une nouvelle manifestation semblable à la précédente apparaît ; en même temps, le malade s'aperçoit que ses urines sont foncées, rouges ; il urine peu et souvent. La durée de la miction sanglante est de deux à trois heures environ.

Depuis cette date, les mêmes phénomènes se reproduisent à deux ou trois jours d'intervalle, sans régularité. Le malade va voir un médecin qui ordonne de la quinine.

Le 17 janvier 1922 semble être la date de la première hématurie (les urines deviennent acajou, puis noires, mais jamais franchement rouges).

Depuis cette époque, chaque fois que le malade arrive à l'atelier, il a une crise d'hématurie avec frissons, pâleur, douleurs, et fourmillements au niveau des membres. Tous ces troubles rentrent, dans l'ordre par le repos au chaud. Les dernières crises semblables ont eu lieu les 2 et 3 février 1922.

Le lundi 6 février, enfin, crise particulièrement violente, avec frissons très intenses et hématurie abondante (5 à mictions sanglantes); c'est ce qui décide le malade à venir consulter à l'hôpital.

ANTÉCÉDENTS

On retrouve peu de chose dans les antécédents personnels de FIR... : pas d'éthylisme; pas de syphilis antérieure connue; mais, il y a vingt ans, le malade a passé trente-sept mois en Chine où il dit n'avoir contracté aucune maladie, sauf une blennorrhagie. Mais, par un interrogatoire plus serré on apprend que, pendant son séjour aux colonies, le malade a présenté des accès de *paludisme*.

On note enfin que, sa première femme a fait une fausse couche de trois mois, de deux jumeaux.

EXAMEN DU MALADE

Il s'agit d'un sujet fortement constitué qui ne présente qu'un amaigrissement relativement léger; mais on

constate une *pâleur intense et générale*, avec léger subictère des conjonctives et *décoloration des muqueuses*.

L'examen de l'appareil circulatoire montre un pouls à 66, régulier mais faible. La tension artérielle est à 12-61/2; et l'on entend à l'auscultation un souffle systolique vraisemblablement d'origine extra-cardiaque.

Rien de spécial à l'examen de l'appareil digestif; rate et foie sont normaux. Rien non plus à la palpation des reins qui ne sont pas sentis; ni sucre, ni albumine dans les urines.

Enfin, en dehors de quelques frottements à la base gauche, on ne trouve rien à signaler du côté de l'appareil respiratoire.

Au total, donc l'examen somatique de l'individu n'a rien révélé. On va alors pratiquer des examens de laboratoire.

EXAMENS DE LABORATOIRE

le 10 février 1922

Réaction de Bordet-Wassermann

positive totale : + + + +

avec antigène foie d'hérédô : Ho

avec antigène Desmoulières : Ho

Epreuve de Donath et Landsteiner positive

Numération globulaire

globules blancs	9. 100
	anémie marquée
globules rouges	2. 640. 000
hémoglobine.....	70

Formule leucocytaire

poly	65
éosi	2
mono.....	28
lympho	4
	—
	100

Le diagnostic est alors posé de :

*Hémoglobinurie paroxystique essentielle, a frigore, avec
Bordei-Wassermann positif, chez un ancien paludéen.*

TRAITEMENT

On institue alors le traitement anti-syphilitique.

Le malade reçoit en un mois : 7 piqûres de cyanure
de mercure et 2 d'Eparseno.

Le 3 avril 1922,

Épreuve de Donath : négative.

(à peine hémolyse partielle dans le tube contenant le
sérum du témoin et les globules du malade)

Wassermann	++
Hecht	++
Desmoulières.....	Ho

*Le 4 juillet 1922, le malade a reçu 10 injections de
Novarsénobenzol (alternativement 0 g. 10 et 0 g. 20)*

Épreuve de Donath ...	négative totale
Wassermann	++
Hecht	++
Desmoulières.....	Ho

A la suite de ces divers examens, le malade qui n'a
eu aucune nouvelle crise depuis l'arrêt de son traitement,

se croit guéri et ne revient pas. On le convoque le 31 janvier 1923 pour faire de nouveau l'examen de ses réactions humorales.

Le 31 janvier 1923

Épreuve de Donath ...	négative
Wassermann	++
Hecht	++

On commence alors un traitement au bismuth (Quinby)

Le 14 mai 1923 après 18 injections de Quinby :

Wassermann	++++
Hecht	++++

Le 10 septembre 1923.

Wassermann	++++
------------------	------

Le 11 mars 1924

Wassermann	— — + +
Bauer	— + + +

Résumé. — Crises d'hémoglobinurie paroxystique provoquées par le froid chez un ancien paludéen, syphilitique. Guérison clinique de l'hémoglobinurie par le traitement spécifique. Lente correction de la réaction de Donath. Persistance tenace de la positivité de la réaction de Bordet-Wassermann.

(1) Le malade est revu en septembre 1924; il n'a plus présenté de crises d'hémaglobinurie. Mais on note à l'auscultation cardiaque la présence de signes nets d'aortite.

Observation II

Hôtel-Dieu, Service de M. Monier-Vinard
(consultation de médecine)

M. Laj..., René, 33 ans, débiteur de tabac.

Il s'agit d'un malade qui a contracté le *paludisme* en Algérie, pendant son service militaire, en 1903. Les accès, fréquents pendant son séjour en Algérie, sont ensuite devenus de plus en plus rares, puis ont disparu complètement ; et de 1909 à 1912, cet individu a présenté une santé parfaite.

En 1913, pendant l'hiver, par un temps très froid, apparaît la première crise d'hémoglobinurie ; cette crise dure tout un après-midi avec urines noires, sanglantes ; la fièvre apparaît avec la crise, le malade ressent un peu de courbature le lendemain et tout rentre dans l'ordre.

En 1914, vers le 10 septembre, pendant huit à dix jours consécutifs, alors qu'il couchait dehors, par nuits froides, il urine de nouveau du sang. A partir de ce moment, à chaque refroidissement, il présente des accès d'hémoglobinurie dont quelques-uns sont très forts. Et en 1915, le malade est réformé pour hémoglobinurie.

En 1917-1918, toujours en hiver, nouvelles crises après chaque refroidissement.

Le malade qui évite le froid n'a pas de crise en 1919-1920

Mais en 1921, au moins de janvier, LAJ..., au cours d'une course en automobile, a froid aux pieds ; il est pris alors de frissons et de fièvre s'accompagnant de besoin d'uriner impérieux avec ténésme vésical ; il n'urine que goutte à goutte et ses urines sont rouges. Après une demi-heure de réchauffement, le malade perçoit une sensation de chaleur, ses urines s'éclaircissent, et il peut se lever ; il ne persiste que de la courbature et une douleur de la nuque.

Il faut insister sur ce fait que c'est le *froid aux pieds* qui provoque spécialement la crise ; si le malade le peut, il court se chauffer les pieds dès qu'il sent le froid, pour éviter sa crise.

C'est à la suite de ces divers accès d'hémoglobinurie surtout du dernier, que LAJ... vient consulter à l'hôpital (mars 1921).

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet de constitution robuste, dans les antécédents duquel on ne retrouve qu'une scarlatine et une rougeole de l'enfance, ainsi qu'un très léger éthylisme.

Le foie, un peu abaissé, dépasse légèrement le rebord costal ; la rate est un peu augmenté de volume $15/8^{\text{me}}$.

Les reins, non perceptibles, sont sensibles à la palpation, et le malade présente des douleurs lombaires permanentes.

Rien au cœur ni aux poumons.

On pratique alors les épreuves de laboratoire

Le 14 mars 1921

Numération globulaire

globules blancs	5. 00
globules rouges	3. 430. 000

Formule :

poly.....	54,5
éosi	0
mono.....	23,5
lympho	22

Le 15 mars 1921

Coagulation du sang :

départ	9 h. 6
coagulation en masse.....	9 h. 15

Epreuve de Donath positive

(Pachon) tension 15 h. 15 = 17-12

Le 16 mars 1921. Epreuve d'Ehrlich.

11 h. 18 immersion de la main droite dans l'eau glacée.

11 h. 22 fin de l'immersion.

11 h. 28 prélèvement d'une goutte de sang dans une pipette (annulaire droit)

11 h. 30 prélèvement d'une goutte de sang dans une pipette. (annulaire gauche)

11 h. 33 prélèvement de sang dans une pipette (annulaire droit). Le sang s'étant coagulé, en masse, on centrifuge après trente minutes et l'on constate :

sérum clair du côté gauche

sérum teinté du côté droit

Le 17 mars 1921

8 g. 15 immersion des pieds dans l'eau glacée.

8 h. 20 tension au Pachon : 19-12

8 h. 25 » » ! : 19-11

8 h. 30 sorti de l'eau glacée, le malade urine ; pas d'albumine ; le malade ne ressent pas les sensations qui accompagnent habituellement la crise.

8 h. 50 urine claire, léger louche d'albumine

9 h. 45 urine claire ; pas d'albumine.

10 h. 15 » » » »

Pendant trois jours, 19, 20 et 22 mars, on fait au malade une injection de 10 cm^3 de *sérum peptoné*.

Le 23 mars 1921.

Tension = 16-9 $\frac{1}{2}$.

Aussitôt après la prise de tension, bain de la main droite dans l'eau glacée durant six minutes. Dans la période de réchauffement du membre, le malade éprouve les picotements dûs au froid, sans les sensations de gonflement et d'engourdissement habituelles. On fait une prise de sang dans la racine du pouce ; puis on prend immédiatement après la tension sur le même membre : on trouve 17 $\frac{1}{2}$ -9.

Epreuve d'Ehrlich :

sérum du médius gauche, tout à fait limpide

sérum du médius droit (main glacée) : retard à la coagulation, mais *sérum limpide*.

Le 24 mars 1921

8 h. 30 tension au Pachon : 16,5-10.

Prise de sang, temps de saignement : quatre minutes vingt.

Epreuve de Donath

positive

Formule :

poly	68,5
mono.....	20,5
lympho	10
éosi	1

Le 1^{er} avril 1921

on injecte au malade 2 cm³ de son propre sérum

Le 4 avril 1921

Prise de sang à 8 h. 23; prise en masse à 8 h. 38.

Epreuve d'Ehrlich : négative

Bordet-Wassermann : positif

Epreuve de Donath : positive

Du 12 avril au 22 mai 1921

On fait plusieurs prises de sang de 30 cm³ à Laj. à la suite desquelles on lui injecte sous la peau une quantité de son sérum, variant de 3 à 8 cm³.

Le 3 juin 1921

Epreuve de Donath : positive.

Mais il est à remarquer que, dans les épreuves précédentes, l'hémolyse du témoin par le sérum Laj. était absolument complète, alors que cette fois-ci, elle est incomplète, quoique très marquée

Bordet-Wassermann : fortement positif.

ON COMMENCE ALORS UN TRAITEMENT ANTI-SYPHILITIQUE.

En juin, le malade reçoit 9 piqûres de 2 cc de cyanure de Hg.

En juillet en août, 9 piqûres de 5 cc. d'Enesol.

Le 5 octobre 1921

Bordet-Wassermann : moins fortement positif qu'auparavant, puisqu'on a H2.

Du 6 ou 2 octobre, on fait 10 piqûres d'Enesol (3 centigrammes dans 5 cc.

Le 4 janvier 1922

L.A.J., n'a pas eu de crise d'hémoglobinurie bien qu'il se soit exposé au froid très vif (3 fois). Il a eu tous les symptômes de la crise (frisson, tremblement) mais pas d'hémoglobinurie, l'urine restant de couleur normale et ne contenant pas d'albumine au moment de la crise. Le réchauffement faisait disparaître aussitôt les malaises. De temps en temps, le malade a des douleurs lombaires sans fièvre analogues à celles du lumbago. Depuis quatre mois, eczéma de la face postérieure des cuisses.

A partir du 5 janvier 1922.

Le malade reçoit 8 injections de 2 cc. de cyanure de Hg, 3 par semaine au début, mais plus espacées par la suite, en raison de petits accidents d'intolérance.

Le 7 février 1922

On interrompt le traitement. Depuis cette série de piqûres, L.A.J. n'a présenté au point de vue clinique, rien de particulier, pas même de frissonnements ni de douleurs lombaires, bien qu'il ait été exposé plusieurs fois au froid vif. Il a même fait plusieurs longues courses en auto qui n'ont été accompagnées d'aucun malaise, alors qu'auparavant elles déclanchaient à coup sur une crise.

Le 17 février 1922

On commence un traitement à l'Éparséno, à raison d'une ampoule tous les trois jours ; on arrête le 10 mars 1922, car le malade fait de l'érythème léger localisé aux cuisses.

Le 22 mars 1922

Sous l'influence du froid, apparaît une crise avortée avec malaise, frissons, besoin d'uriner, mais sans hémoglobinurie.

On commence alors un traitement au Novarsénobenzol, par petites doses bi-hebdomadaires de 0 gr. 15, 0 gr. 20, de telle sorte que jusqu'au 15 mai, le malade a reçu 2 gr. 80 de Novar.

Du 24 octobre au 27 novembre 1922,

Il reçoit 3 gr. 95 de Novar.

Pendant cette période de traitement, de janvier à octobre, on pratique plusieurs fois. des réactions de B. W et des épreuves de Donath dont voici les résultats :

Le 15 janvier 1922

Bordet-Wassermann... complètement négatif : H8.

Le 6 mars 1922

Bordet-Wassermann... partiellement positif.

Hecht et Desmoulières... totalement positifs.

Le 4 juillet 1922.

Réaction de Donath... positive.

Il y a hémolyse des globules du malade et du témoin par le sérum du malade.

<i>Bordet-Wassermann.....</i>	<i>++</i>
<i>Hecht.....</i>	<i>++</i>
<i>Desmoulières</i>	<i>H3</i>

Le 23 octobre 1922

Réaction de Donath... positive

Hecht et Bordet-Wassermann... complètement positifs.

Le 30 novembre 1922 (fin du traitement).

Réaction de Donath positive : l'hémolyse se fait dans les tubes qui contiennent le sérum de LAJ., que celui-ci ait été mis en présence des globules de LAJ. ou de ceux du témoin ; dans les autres tubes, au contraire, contenant le sérum du témoin, il n'y a pas eu hémolyse. La réaction a été fort nette et acquise au bout d'une heure de séjour des tubes à l'étuve à 37°.

Le 25 janvier 1923.

Après une longue promenade en auto LAJ., ressent une sensation de froid prolongée, de la fièvre, de la céphalée et une courbature générale très vivement disparue ; mais pas d'hémoglobinurie (accès fruste).

Le 31 janvier 1923

Réaction de Donath : hémolyse légère dans le tube contenant le sérum du malade et les globules du malade.

Bordet-Wassermann	++++
Ileht.....	---++

Le 30 mars 1923

On commence un traitement au Novar, le Quinby étant mal toléré. Jusqu'au 11 mai 1923, on fait ainsi 4 g. 20 de Novar.

Le 10 novembre 1923

Bordet-Wassermann	---++
Bauer	++++

Excellente santé générale. A fait, la veille, 150 kilomètres en auto par temps froid, sans aucun malaise. Reprendra le même traitement.

Le 25 octobre 1924.

Le malade n'a plus eu de crises d'hémoglobinurie. On lui fait une prise de sang pour une réaction de Bordet-Wassermann.

Les résultats sont les suivants :

Bauer — — —

Bordet-Wassermann type — — — —

Résumé. — Crises d'hémoglobinurie paroxystique provoquées par le froid (surtout le froid aux pieds) chez un *ancien paludéen*, syphilitique. Échec du traitement anti-colloïdoclasique. Guérison clinique lente mais progressive par le *traitement anti-syphilitique*. Très lente amélioration de la réaction de Donath-Landsteiner. Persistance de la positivité de la réaction de Bordet-Wassermann qui ne devient franchement négative que bien après le cessation du traitement.

Des réflexions suggérées par l'étude de ces Observations

Les deux malades que nous avons étudiés peuvent être considérés comme guéris, du moins cliniquement, puisque, en dépit d'expositions fréquentes au froid, les crises d'hémoglobinurie n'ont plus reparu depuis longtemps déjà. Nous verrons plus loin le défaut de parallélisme existant entre l'évolution des signes cliniques, d'une part, des réactions de laboratoire d'autre part. Nous voulons, auparavant, montrer comment ces observations rentrent dans le cadre des théories actuelles étiologiques et thérapeutiques.

I. -- Rôle de la Syphilis dans l'Étiologie

Nous avons vu toute l'importance que l'on donne à la *syphilis* dans l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique. L'étude de nos malades semble confirmer la fréquence de cette affection chez les hémoglobinuriques.

Chez Fir..., l'interrogatoire ne fait, sans doute, pas trouver la syphilis; ce malade affirme n'avoir contracté aucune maladie; et ni la recherche minutieuse d'accidents antérieurs de nature nettement spécifique, ni un examen somatique sévère ne permettent de mettre en doute les affirmations du malade. (Ce n'est qu'en septembre 1924 que l'on trouve des signes nets d'aortite). Le seul signe est fourni par la notion d'une fausse couche de trois mois avec 2 jumeaux, chez sa première femme. En somme aucune constatation clinique n'autorise à affirmer que l'on se trouve en présence d'un sujet syphilitique.

Laj..., également, prétend n'avoir jamais contracté la syphilis. Et, chez lui, pas plus que chez Fir., on ne trouve ni dans les antécédents, ni à l'examen, aucune trace de cette maladie.

Par contre, à côté de la pénurie des signes cliniques de syphilis, le laboratoire se montre nettement affirmatif. Les différentes épreuves, pratiquées chez ces deux malades, que ce soit le Bordet-Wassermann classique, le Hecht, le Bauer ou le Desmoulières, se sont constamment montrées positives. Ainsi, quelles que soient la fréquence et la diversité des réactions, quel que soit le moment où elles ont été faites, toujours le laboratoire affirme la syphilis.

Au total, on est en présence de deux malades présentant des crises typiques d'hémoglobinurie paroxystique dite *a frigore*; dans les 2 cas, la recherche clinique de la syphilis est négative, en contradiction formelle avec la réponse du laboratoire, nettement positive.

Dans ces conditions, doit-on avoir une confiance absolue dans les résultats du laboratoire? Est-ce que, chez les hémoglobinuriques, la réaction de Bordet-Wassermann garde la valeur qu'on lui attribue généralement, lorsqu'elle se montre positive? On pourrait, en

effet, se demander si une réaction sanguine aussi complexe n'est pas modifiée chez des malades présentant une telle instabilité humorale. Nous ne le pensons pas et nous estimons que la valeur du Bordet-Wassermann est très grande chez ces malades : le nombre des examens du sang a été trop considérable, les résultats en ont été trop constamment positifs pour que l'on puisse mettre en doute la valeur de cette réaction. On doit donc admettre que nos deux malades sont bien des syphilitiques, qu'il s'agisse de syphilis acquise ou héréditaire, et des syphilitiques ignorés n'ayant jamais été traités.

La syphilis semble donc bien, comme c'est l'opinion générale, jouer dans l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique, un rôle primordial. Mais la syphilis, à elle seule, peut-elle provoquer un déséquilibre humoral tel que, sous l'influence du froid, ces malades fassent leur crise hémoglobinurique? Il y a, en effet, bien peu d'hémoglobinuriques par rapport au nombre considérable des syphilitiques et l'on peut se demander si une autre cause n'intervient pas ou si la syphilis revêt un caractère particulier chez certains individus.

Que certains syphilitiques fassent des accidents nerveux, d'autres des accidents cutanés ou viscéraux, le fait n'est pas douteux et l'on sait que la syphilis est une maladie essentiellement polymorphe. Nous pouvons donc supposer qu'à côté des syphilis-neurotropes ou dermatropes, par exemple, il peut exister des syphilis à localisation sanguine. Certains syphilitiques peuvent bien faire leur maladie dans leur milieu sanguin ou leurs organes hématopoïétiques et c'est dans cette catégorie de malades que nous rangeons les hémoglobinuriques ; voici pourquoi :

Presque tous ces malades ont un Bordet-Wassermann positif ; la plupart, par contre, ignorent leur syphilis, n'ayant présenté ni accidents nerveux, ni manifestations cutanées ou viscérales. On peut donc admettre que le tréponème a déterminé, chez ces sujets, une maladie localisée au milieu sanguin ; et cela expliquerait l'état de moindre résistance du complexe hémolytique de ces malades, favorisant, ainsi, l'apparition, à l'occasion du froid, d'une crise d'hémoglobinurie.

Mais, et c'est là que commence à apparaître l'intérêt de nos deux observations, *la syphilis, à elle seule, ne semble pas pouvoir*

produire un déséquilibre humoral aussi considérable. De même que l'on a constaté la plus grande fréquence de syphilis nerveuses chez les intellectuels, on peut supposer que la syphilis atteindra, de préférence, le milieu sanguin d'individus ayant présenté auparavant une maladie à manifestations sanguines ; cette dernière aura préparé le terrain.

Il est en effet, pour le moins, étrange de constater que les 2 malades que nous avons examinés sont, tous les deux, *d'anciens paludéens*. Fir. et Laj. ont fait, autrefois, un séjour aux colonies où ils ont présenté des accès manifestes de paludisme. Les accès ont disparu, depuis longtemps, après leur retour dans la métropole et l'on n'en trouve plus de trace apparente. Mais, ce qui est intéressant, c'est que le milieu sanguin de ces deux sujets a été touché autrefois par le paludisme ; que tous les deux présentent une syphilis ignorée et qu'ils ont fait également des crises d'hémoglobinurie paroxystique. Il semble que ce soit là plus qu'une simple coïncidence ; et il est très vraisemblable que la syphilis a présenté, dans ces 2 cas, une localisation sanguine, parce qu'elle a trouvé là un lieu de moindre résistance.

Aussi nous admettons que l'association de ces deux affections à localisation sanguine a produit, chez nos malades, cette instabilité humorale que l'une quelconque de ces deux affections aurait été impuissante à réaliser isolément.

Le paludisme semble avoir une très grosse influence dans l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique. On connaît, en effet, la fréquence des affections palustres, dans certaines régions de l'Italie. Nous avons vu, d'autre part, le nombre considérable de cas d'hémoglobinurie paroxystique qui ont été étudiés par les auteurs italiens. Nous estimons qu'il y a là plus qu'une simple coïncidence ; il est, en effet, très intéressant de remarquer que c'est dans un pays à paludisme que l'on a observé le plus grand nombre de cas d'hémoglobinurie paroxystique.

Du même ordre, d'ailleurs, que nos observations, semble être celle, présentée en 1917 à la Société Médicale des hôpitaux, par M. L. Giroux, et dans laquelle on note des antécédents de paludisme.

Nous ne prétendons pas, toutefois, que tous les hémoglobinuriques sont des paludéens. Mais nous devons admettre que *ce sont des*

syphilitiques qui ont présenté, en outre, une autre affection ayant modifié le milieu sanguin : dans ces 2 cas particuliers, c'est du paludisme qu'il s'agit ; dans d'autres cas, la cause n'est pas évidente et demande à être recherchée ; et nous citerons à ce sujet, l'observation présentée en 1922, à la Société Médicale des hôpitaux par Roch et Liengme : il s'agissait d'un malade chez lequel les crises d'hémoglobinurie paroxystique n'apparaissaient jamais sans la coexistence d'une angine érythémateuse.

Il y aurait donc lieu, à notre avis, de rechercher soigneusement chez les hémoglobinuriques, l'existence, en dehors de la syphilis, d'une affection ayant déterminé un état de moindre résistance du milieu sanguin.

II. -- Traitement pathogénique ou Traitement étiologique ?

Nous allons voir maintenant à quelle médication l'on doit s'adresser de préférence, pour traiter ces hémoglobinuriques : l'étude de nos deux malades est, à ce point de vue, très instructive.

Les théories de Vidal, exposées plus haut, entraînent, logiquement, l'institution d'un traitement pathogénique. C'est donc une thérapeutique anti-colloïdoclasique que nous avons appliquée, tout d'abord, à nos malades.

Laj. a ainsi reçu plusieurs injections de serum peptoné ; puis, il a été soumis à un traitement auto-sérothérapique. Les résultats ont été absolument négatifs : pas de modification clinique appréciable, les réactions humorales donnent les mêmes résultats qu'au début.

Comment expliquer cet échec d'un traitement qui, *a priori*, semble devoir être efficace ? Parce qu'un traitement anti-colloïdoclasique,

pour donner des résultats, doit agir sur la substance déchaînant de la crise. Or, dans l'hémoglobininurie paroxystique, c'est le froid qui est la cause évidente de l'accès, sur laquelle il semble bien difficile d'agir. On sait, d'autre part, que les substances sensibilisantes sont extrêmement nombreuses et variées ; chez les hémoglobininuriques, c'est le froid qui donne lieu à la formation dans le sang, de cette substance sensibilisante vraisemblablement différente suivant les individus. C'est cette substance qu'il faudrait isoler, chez chaque malade, pour pouvoir appliquer avec succès un traitement pathogénique spécifique. Il est vraisemblable que si cette thérapeutique a donné, à côté de quelques succès, de nombreux insuccès, c'est que l'on ne connaît pas la substance désensibilisante particulière à tel ou tel hémoglobininurique.

En l'absence de ces connaissances, *c'est donc au traitement étiologique que l'on doit recourir* et nous avons vu le succès que l'on peut en attendre. Chez nos deux malades, en effet, en raison de l'échec du traitement anti-collœidoclasique, une thérapeutique anti-syphilitique fut instituée qui donna, très rapidement, des résultats surprenants.

Laj. avait reçu pendant les mois de mars et avril 1921, 3 injections de serum peptoné, puis 8 injections de son propre sérum. C'est au mois de juin 1921, que l'on institue le traitement anti-syphilitique : successivement traité par 9 piqûres de cyanure de mercure et 19 piqûres d'Enésol, les crises d'hémoglobinurie paroxystique ont disparu, ou, du moins, le malade fait des crises atténuées dans lesquelles le symptôme capital est absent, l'hémoglobinurie. De plus le Bordet-Wassermann a fléchi légèrement. : de Ho il passe à H² pour devenir totalement négatif.

Après 8 injections nouvelles de cyanure de mercure, les signes cliniques ont complètement disparu. On continue le traitement par des injections d'Eparseno et de Novar, puis de Quinby : les crises d'hémoglobinurie deviennent de plus en plus rares et atténuées pour, finalement, disparaître complètement.

Chez Fir., le traitement anti-syphilitique a été appliqué d'emblée, et les résultats obtenus sont immédiatement d'une rapidité étonnante : après avoir reçu 7 piqûres de cyanure et 2 piqûres d'Eparseno, les crises ont déjà disparu ; on continue cependant le traitement, mais

depuis cette époque, le malade n'a plus présenté de crises d'hémoglobinurie.

Il est donc certain que, dans les 2 cas, la guérison clinique a été obtenue très rapidement sous l'influence du *traitement anti-syphilitique* : chez Fir., en particulier, il faut insister sur la rapidité extraordinaire avec laquelle ont disparu les crises d'hémoglobinurie. Et pourtant, cet individu, qui avait présenté des accès particulièrement violents, ayant entraîné un état d'anémie considérable, peut être considéré comme guéri : depuis 1922, Fir. n'a pas présenté le moindre malaise, à l'occasion de l'exposition au froid. — Chez Laj..., la guérison, pour avoir été obtenue plus lentement, n'en semble pas moins certaine : la disparition des accès a été moins brusque, mais l'amélioration fut constante et progressive : tel séjour prolongé au froid, qui déclenchait, à coup sûr, une crise d'hémoglobinurie, ne donna plus lieu qu'à quelques malaises sans passage d'hémoglobine dans les urines. Enfin, depuis que le malade a terminé son traitement, il n'a ressenti aucun trouble, bien qu'il ne prenne aucune précaution spéciale.

III. -- Réactions humorales et Traitement

En regard de la rapidité avec laquelle a été obtenue la guérison clinique, il convient de montrer la lenteur avec laquelle se sont modifiés les résultats des réactions de laboratoire.

Fir. présente, le 10 février 1922, une épreuve de Donath et Landsteiner, positive, et une réaction de Bordet-Wassermann également positive. La réaction de Donath semble suivre, mais avec, toutefois, moins de rapidité, l'évolution clinique, puisque, deux mois après, elle est devenue négative, et, dès ce moment, ne se modifie plus. Il n'en est pas de même du Wassermann qui, positif au début, reste positif en dépit de tous les traitements; on doit noter cependant son atténuation, puisque, au lieu de B. W. = Ho que l'on avait au début, on trouve maintenant B. W. = H4.

Chez Laj. la guérison clinique a été plus longue à obtenir; les réactions humorales ne se modifient que très lentement. Donath

et Wassermann sont fortement positifs au début. Trois mois après, la réaction de Donath est encore positive mais on note que l'hémolyse, dans le tube où se trouve le sérum de Laj., est incomplète, quoique très marquée. Il faut attendre près de deux ans, pour avoir une atténuation de cette réaction : le 31 janvier 1923, on a une hémolyse légère dans le tube contenant globules et sérum du malade ; mais on n'arrive jamais à un résultat franchement négatif comme dans le cas précédent. Quant au Bordet-Wassermann, à part une réaction complètement négative, et tout à fait passagèrement, en janvier 1922, il s'est montré très longtemps irréductible. Cependant, en fin de traitement, on le voit passer, comme chez Fir., de H0 à H4. Ce n'est enfin qu'en octobre 1924 que l'on arrive à obtenir une réaction complètement négative : B. W. = H8.

Il est donc curieux de constater la grande *résistance de ces réactions et leur extrême lenteur à se modifier* sous l'influence du traitement anti-syphilitique. Cependant, c'est à ce traitement que l'on doit avoir recours car c'est celui qui donne les meilleurs résultats cliniques et, au point de vue du malade, c'est cela seul qui importe.

Conclusions

L'étude de ces 2 observations nous a permis de faire quelques remarques intéressantes sur l'hémiglobinurie paroxystique.

Nous constatons, en effet, que le rôle de la syphilis semble primordial dans l'étiologie de cette affection, puisque, chez nos malades, le Bordet Wassermann s'est montré nettement positif, et que, seul, le traitement anti-syphilitique a donné des résultats satisfaisants.

Mais nous insistons, particulièrement sur les points suivants que l'étude de nos deux observations a particulièrement mis en relief :

Il s'agit d'une part de l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique.

d'autre part, de l'évolution, et des *modifications des réactions humorales*, sous l'effet du *traitement* :

I. Etiologie de l'hémoglobinurie paroxystique :

Il semble que la syphilis, à elle seule, ne puisse donner lieu au syndrome hémoglobinurie paroxystique.

Les hémoglobinuriques sont bien des syphilitiques mais des *syphilitiques*, dont le milieu sanguin a été troublé par une maladie antérieure. Nous insistons sur le fait que nos deux malades sont des *anciens paludéens* et nous avons vu toute l'importance que l'on doit attacher à cette constatation.

II. Modifications humorales.

1^o La guérison clinique a été très rapidement obtenue puisque, depuis 3 ans, ces malades n'ont plus présenté de crises.

2^o Les épreuves de laboratoire, au contraire, ont été très lentes à se modifier.

a) La réaction de Donath et Landsteiner s'est atténuée lentement, mais ses modifications ont suivi l'évolution clinique.

b) Le Bordet-Wassermann, par contre est, resté longtemps positif et s'est montré très difficilement réductible, ne se modifiant que bien après la guérison clinique.

III. Le traitement.

Nous terminerons, enfin, en constatant les heureux effets du *traitement anti-syphilitique*. En l'absence d'un traitement pathogénique spécifique, nous estimons que c'est à cette thérapeutique qu'on devra s'adresser, puisqu'elle est, de beaucoup, la plus régulièrement efficace.

Vu, le Doyen,
ROGER.

Vu, le Président de la Thèse,
TEISSIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

Bibliographie

Achard et Feuillié. — Hémoglobinurie paroxystique^e (Soc. méd. des hôp. Paris 1908).

Achard et Feuillié. — Hématurie rénale produite par injection de sucs cellulaires ; hémoglobinurie par hémolyse intra-urinaire (Soc. de biologie Paris 13 mars 1909).

Achard et Feuillié. — Sur le mécanisme de l'hémoglobinurie par injection intra-veineuse d'hémoglobine globulaire et musculaire (Soc. de biologie Paris 1911).

Achard, Foix et Salin. — Action comparée de quelques extraits d'organes sur l'hémolyse (Soc. de biologie 1912).

Angelo. — Hémoglobinurie familiale par quinine chez des paludéens (Gaz. d.Ospedali e d. cliniche 30 avril 1911).

Ardin-Delteil, Derrieu et Azoulay. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* traité sans succès par la médication anti-anaphylactique de Widal et amélioré par le traitement hydrargiro-arsenical (Soc. méd. des hôp. Paris novembre 1922).

Bénard (René). — L'hémoglobinurie paroxystique (Journal médical français, novembre 1920).

Benjamin (II). — Sur l'hémoglobinurie du cheval (Bull. Soc. centr. de méd. vét. Paris 1907).

Camus. — Les hémoglobinuries (Thèse Paris 1903).

Camus et Pagniez. — Hémoglobinurie d'origine musculaire (Académie des sciences, 11 août 1902, 14 novembre 1902).

Camus et Pagniez. — Passage de l'hémoglobine musculaire à travers le rein (Soc. de biologie Paris 1099).

Camus et Pagniez. — Un cas d'hémoglobinurie par action globulicide des urines (Soc. méd. des hôp. avril 1911).

Caretti. — Consideraciones clinicas alrededor de un caso de hemato-hemoglobinuria parossistica (Semana méd., Buenos-Aires 1919).

Chauffard et Vincent. — Hémoglobinurie hémolysénique avec ictère polycholique aigu (Semaine médicale 1909).

Courmont, Morel, André. — Soc. méd. des hôp. Paris décembre 1904.

Datta. — Emoglobinuria parossistica da freddo e sua terapia (Policlin. Roma 1920, XXVIII).

Donath et Landsteiner. — Uber paroxysmale Hamoglobinurie (Ztschr. f. Klin. med, Berlin 1905).

Donath et Landsteiner. — Weitere Beobachtungen uber paroxysmale Hamoglobinurie (Centralbl f. Bacteriologie, 1907).

Donath et Landsteiner. — Zu dem Artikel von W. Czernecki Hamoglobinurie und Hamolyse (Wien Klin. Wchnschr. 1908).

Foix et Salin. — Un cas d'hémoglobinurie parosyxtique « a frigore », par altération globulaire (Soc. méd. des hôp. Paris 31 décembre 1909).

Foix et Salin. — De l'hémolyse globulaire expérimentale (contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique) Arch. de méd. exper. et d'anat. path. Paris 1912 et 1913.

Francioni. — Sull' emoglobinuria parossistica a frigore (Riv. di clin. pediat. Firenze 1909).

Gilbert. — L'hémoglobinurie paroxystique essentielle (Paris Médical 1911-1911, p. 497-501).

Gilbert, Chabrol et Bénard (H.). — A propos de la recherche des hémolysines spléniques (Soc. de biologie, Paris, 1912).

Gilbert, Chabrol et Bénard. — Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique « syndrome spléno-hépatorenal. » (Presse Médicale, Paris, 1912).

Giroux (M.-L.). — Trois observations d'hémoglobinurie paroxystique (Soc. méd. des hôp. Paris 9 novembre 1917).

Guillain et Troisier. — Du rôle des hémolysines en pathologie (Congrès français de méd. ; Rapp. Lyon 1911).

Hayem. — Soc. méd. des hôp. Paris 10 février 1888.

Kumagaï et Inoue. — Beitrage zur Kenntniss der paroxysmalen Hamoglobinurie (Deutsche med. Wchnsch., Leipzig u. Berlin 1912).

Lépine. — Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique (Soc. méd. des hôp. 24 février 1888).

Lévy-Valensi. — Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique (Gaz. des hôp., Paris 1910).

Lucet (Adrien). — Hémoglobinurie paroxystique « a frigore » du cheval (Presse Médicale, 4 juin 1910).

Mario Montagnani. — Crise hémoclasique et hémoglobinurie paroxystique (Presse médicale, Paris 24 décembre 1921).

Micheli. — Clin. med. Ital. 1915. — XX^e congresso di medico int. 1910.

Monte Parya. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique corrigé par la thérapeutique endocrinienne (Ann. Fac. de méd. Montevideo, 1921).

Moro, Noda et Benjamin. — Paroxysmale Hamoglobinurie und Hamolyse in vitro (Munchen med. Wchnsch., 1909).

Murri. — Rivista clin. di Bologna, 1880.

Nolf. — Accès d'hémoglobinurie paroxystique « a frigore » supprimés par des injections de propeptone (Soc. méd. des hôp. Paris 23 novembre 1909).

Pagniez. — L'hémoglobinurie paroxystique « a frigore » (in traité de Pathologie et Thérapeutique appliquée).

Pittaluga et Luengo. — Un caso de hemoglobinuria paroxistica; nota clinica (Arch de cardiol. y hematol. Madrid, 1923).

Robin. — Soc. méd. des hôp., Paris 1888.

Roch et Liengme. — Soc. méd. des hôp. Paris 22 décembre 1922.

Salin (Henry). — Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique « a frigore » (Thèse, Paris 1912-1913).

Schiassi. — L'autoanafilassi a frigore nell' emoglobinuria parossistica (Policlin. Roma, 1920).

Tixier et Bidot. — Forme pseudo-chirurgicale d'hémoglobinurie paroxystique (Soc. de pédiatrie, 19 juin 1923).

Tixier et Troisier. — Arthropathies autotoxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique (Gaz. des hôp. Paris, 1909).

Tramontano. — Su di un caso di emoglobinuria parossistica a frigore (Rassegna internaz. di clin. e terap. Napoli 1921).

Weill (Emile) et Chevallier (Paul). — Soc. de biologie, Paris 1913.

Weill et Chevallier. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique (Soc. méd. des hôp. 17 janvier 1914).

Widal. — Progrès Médical, 19 janvier 1921.

Widal, Abrami et Brissaud. — Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique « a frigore ».

(1^{er} note : Soc. de biologie 1913, p. 429-432 ;

2^e note : Soc. de biologie 1913, p. 502-505 ;

3^e note : Soc. de biologie 1913, p. (51-54).

Widal, Abrami et Brissaud. — L'auto-anaphylaxie, son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique; traitement anti-anaphylactique de l'hémoglobinurie (Semaine médicale, Paris, 1913).

Widal, Abrami, Brissaud. — Presse médicale 1920.

Widal, Abrami, et Brulé. — Congrès français de médecine, 1911.

Widal, Abrami et Brulé. — Le rôle hémolytique de la rate (Soc. de biologie 4 mai 1912).

Widal et Rostaine. — Insuffisance d'anti-sensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques (Soc. de biologie 1905).

Widal et Rostaine. — Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique (Soc. de biologie, Paris, 1905).

Widal et Rostaine. — Troubles de l'élimination urinaire au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique (Soc. de biologie 1908).
